

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
PERKUTAN UND TRANSPULMONAL
RESORBIERTE MENGE
VON BORNEOL UND CAMPHER
AUS EINEM TERPENHALTIGEN BADEZUSATZ

Hubert Jonientz

1977



Dissertations- und Fotodruck Anneliese SCHUBERT
8 München 5 • Corneliusstraße 21 • Tel.: 268177

Aus dem Institut für Medizinische Balneologie und
Klimatologie der Universität München

Vorstand: Professor Dr.med. H.Drexel

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE PERKUTAN UND TRANSPULMONAL
RESORBIERTE MENGE VON BORNEOL UND CAMPHER AUS
EINEM TERPENHALTIGEN BADEZUSATZ

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Hubert Jonientz

aus

Wunsiedel

1977

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Drexel

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. 4. 1977



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG	1
II. LITERATURÜBERSICHT	3
1. Pharmakologie	3
1.1 Allgemeine pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle und ihre therapeutische Anwendung	3
1.2 Zusammensetzung des Rosmarinöls und seine therapeutische Anwendung in früheren Zeiten	3
1.3 Pharmakologische Wirkung von Rosmarin-extrakten	4
1.3.1 Therapeutische Dosis	4
1.3.2 Toxische Dosis	4
1.4 Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung von Borneol und Campher	5
2. Parameter bei der Resorption von Bade-zusätzen durch die Haut	7
2.1 Eigenschaften der Substanz	7
2.2 Konzentration	7
2.3 Temperatur	7
2.4 Haut	8
3. Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption	9
3.1 Differenzmethode	9
3.2 Pharmakologischer Effekt	9
3.3 Radioaktive Isotope	9
3.4 Gaschromatographie	10
4. Bisherige Versuchsergebnisse	10
4.1 Nachweis der perkutanen Resorption durch die Analyse der Ausatemungsluft	10
4.1.1 Nachweis der Resorption ätherischer Öle	10
4.1.2 Nachweis der Resorption von Campher-spiritus	11

4.1.3.	Resorption von radioaktiv markiertem Campher	11
4.2	Metabolismus und Elimination des Camphers im Organismus	11
III.	METHODIK	12
1.	Nachweis ätherischer Öle im Nanogramm-bereich mit Hilfe der Gas-chromatographie	12
1.1	Prinzip der Gaschromatographie	12
1.2	Arbeitsbedingungen	13
2.	Durchführung der Badeversuche	13
3.	Durchführung der Inhalationsversuche	18
4.	Bestimmung von Campher und Borneol im Blut	18
IV.	ERGEBNIS	
1.	Anzahl der Badeversuche und Blut-entnahmen	21
2.	Darstellung der Ergebnisse der Bade-versuche	22
3.	Erläuterung der Versuchsergebnisse	24
4.	Bestimmung der Resorptionszahl	24
5.	Anzahl der Inhalationsversuche, Blut-entnahmen und Konzentrationsbestim-mungen von Borneol und Campher in der Einatemungs-luft	25
6.	Darstellung der Ergebnisse der Inhalationsversuche	26
7.	Erläuterung der Ergebnisse der Inhalationsversuche	30
8.	Bestimmung der Konzentration von Borneol und Campher in der Luft des Baderaumes	31
9.	Genauigkeit der Ergebnisse	31

	Seite
V. DISKUSSION	32
1. Perkutane Resorption von Borneol und Campher	32
1.1 Interpretation der intravenös gemessenen Konzentrationen	32
1.2 Intravenöser Konzentrationsverlauf einer Substanz bei der Resorption und Elimination	33
1.3 Berechnung der fiktiven Anfangskonzentration von Borneol und Campher	35
1.4 Abschätzung der realen perkutanen Resorptionsrate	39
2. Vergleich der Resorptionszahlen von Campher und Borneol mit denen anderer Substanzen	40
3. Interpretation der intravenös gemessenen Konzentrationen von Borneol und Campher bei der Inhalation	40
4. Vergleich perkutane Resorption - Inhalation	41
5. Vergleich der während eines Bades resorbierten Menge von Borneol und Campher mit terpenhaltigen Pharmaka	42
6. Zuverlässigkeit der Ergebnisse	43
VI. ZUSAMMENFASSUNG	44
VII. LITERATURVERZEICHNIS	46

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

Heutzutage ist die Bäderbehandlung ein wichtiger Bestandteil in der Prophylaxe, Therapie und Nachbehandlung verschiedenster Krankheiten. Falls hierbei nicht nur ein psychotherapeutischer, sondern ein nachweisbarer pharmakologischer Effekt erzielt werden soll, muß gewährleistet sein, daß die als Wirkstoffe in den Badezusätzen angegebenen Substanzen in pharmakologisch wirksamer Konzentration in den Organismus gelangen. Dies kann auf mehreren Wegen geschehen:

- a) durch direkte perkutane Resorption des Badezusatzes;
- b) durch die Resorption über die Atemwege bei Badezusätzen, die aufgrund ihrer hohen Dampfdrucke aus dem Badewasser entweichen und sich in der Luft des Baderaumes anreichern;
- c) durch Einlagerung von Substanzen in die Haut, der sogenannten Absorption.

In der vorliegenden Arbeit sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- 1) Welche Menge an Borneol und Campher kann während eines 20minütigen Rosmarin-Ölbades von Versuchspersonen perkutan resorbiert werden?
- 2) Wie hoch ist der Anteil an Borneol und Campher, der während dieses 20minütigen Vollbades zusätzlich über die Atemwege resorbiert werden kann?
- 3) Werden Borneol und Campher während des Bades in pharmakologisch wirksamer Konzentration resorbiert?

Dazu vergleichen wir die während des Bades resorbierten Wirkstoffmengen mit denen von terpenhaltigen Pharmaka. Wir wählten für unsere Versuche das Rosmarin-Ölbad der Firma Kneipp und

beschränkten uns auf den Nachweis der beiden Monoterpene Bornyl und Campher, da das Resorptionsverhalten einiger anderer Terpene (α -Pinen, Champhen), die im Rosmarinöl enthalten sind, bereits untersucht wurde (13).

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Pharmakologie

1.1 Allgemeine pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle und ihre therapeutische Anwendung

Die allgemein pharmakologische Wirkung der ätherischen Öle besteht nach Wagner (17) in einer aktiven Hyperämie und gesteigerten Leukozytose.

In früheren Zeiten wurden sie deshalb bei äußerlicher Anwendung als Rubefacientia, Antiphlogistica, Antiseptica und Antiparasitia, innerlich als Stomachica, Karminativa, Expectorantien, Diuretika, Choleretica, Galaktagoga usw. eingesetzt.

1.2. Zusammensetzung des Rosmarinöls und seine therapeutische Anwendung in früheren Zeiten

Der wirksamste Bestandteil des Rosmarinblattes ist ein ätherisches Öl = Oleum Rosmarini, das folgende Terpene enthält (8):

d-alpha-Pinen
l-alpha-Pinen
i-Champhen
d- und l-Borneol
d- und l-Campher
Cineol

Beim Menschen fand Rosmarin schon bei HIPPOKRATES und PARACELSUS (12) Anwendung. Eine Fülle von pharmakologischen Wirkungen wurde ihm nachgesagt. LONICERUS (7) schilderte ihn als leberreinigend, erweichend, diuretisch, emmenagog, verdauungsfördernd, blutreinigend, schweißtreibend, gegen Epilepsie, äußerlich gegen Krebs, Podagra, zur Uterusreinigung und Erhöhung der Fruchtbarkeit.

Bei MATTHIOLUS (12) gilt er vorwiegend als Stärkungs- und Anregungsmittel, so z.B. bei Epilepsie, Schlafsucht, Lähmungen, Zittern, Unempfindlichkeit, außerdem bei lokaler Anwendung als wund- und geschwürreinigend, zahn- und gliederstärkend.

1.3 Pharmakologische Wirkung von Rosmarinextrakten

1.3.1 Therapeutische Dosis

Äußerlich wirkt Rosmarinöl auf die Haut stark reizend und hyperämisierend. Deshalb wird es auch heute noch in der Volksmedizin zur schmerzstillenden Einreibung bei Muskel- und Gelenkrheumatismus und Neuritiden angewendet. Bei oraler Applikation wirkt Rosmarin spasmolytisch, tonisierend und cholagog. Nach FRÖHNER (12) wirkt es auch antiparasitär. Wässrige Pflanzenauszüge töten *Bacterium Coli* ab. (12)

Heutzutage wird Rosmarin nur noch in sehr geringem Umfang verordnet und ist dann meist Bestandteil eines Kombinationspräparates. Cor-Insuffin z.B. enthält Rosmarin neben Digitaloiden und anderen Drogen. Als Indikationen werden Myocardschaden, Coronarinsuffizienz, vegetative Dystonie und Altersherz angegeben (2).

Subcutane Injektionen von Rosmarinextrakten lösten bei jungen Mäusen und bei den meisten Ratten einen Östrus wie nach Gabe von Follikelhormon aus. Wahrscheinlich ist diese Wirkung aber nicht auf die Anwesenheit eines spezifisch pflanzlichen Brunsthormons, sondern auf die Hyperämisierung der Beckenorgane zurückzuführen (7).

1.3.2 Toxische Dosis

Höhere Dosen Rosmarin, wie sie z.B. zu Abtreibungszwecken zur Anwendung gelangen, führen zu tiefem Koma, zu klonisch-tonischen Krämpfen, Abschwächung, dann Steigerung der Patellarreflexe, Abschwächung der Pupillenreflexe, außerdem zu Erbrechen, gastroenteritischen Symptomen, Gebärmutterblutungen, Leukozy-

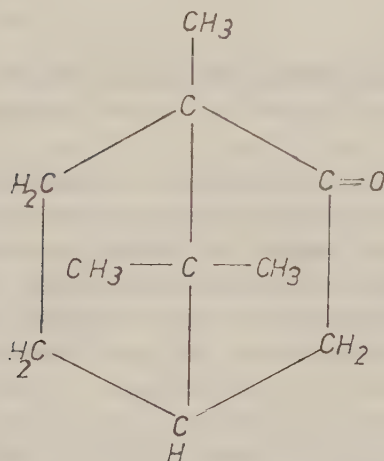
tose, Albuminurie, in schweren Fällen unter Lungenödem zum Tode (8).

Beim Kaninchen rufen bereits 10 Tropfen Rosmarinöl, oral verabreicht, Vergiftungserscheinungen hervor. Bei höheren Dosen kommt es zu epileptiformen Krämpfen und Verlust der Reflexe, ferner zu Bradycardie und Blutdrucksenkung, der Tod erfolgt durch Atemlähmung. Bei chronischer Vergiftung am Tier findet man degenerative Veränderungen an den parenchymatösen Organen (vor allem Leber- und Nierenverfettung) (8).

1.4 Struktur, Pharmakologie und therapeutische Anwendung von Borneol und Campher

Campher

$C_{10}H_{16}O$

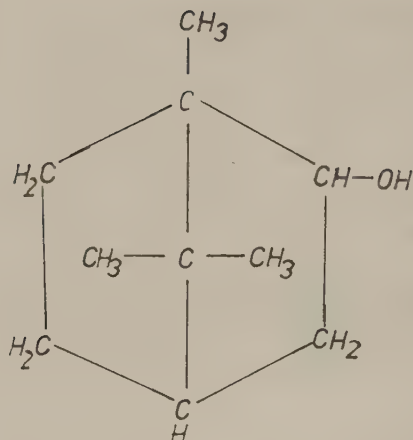


Campher mit dem Molekulargewicht von 152,23 ist in Wasser sehr wenig, in Alkohol, Äther, Aceton gut löslich.

Das spezifische Gewicht beträgt 0,98 - 0,996; der Schmelzpunkt liegt bei 177 - 178°, der Siedepunkt bei 209°.

Borneol

$C_{10}H_{18}O$



Borneol (Molekulargewicht 154,24) ist in Wasser sehr schwer, in Alkohol und Äther leicht löslich. Der Schmelzpunkt liegt bei 212°.

Äußerlich angewandt wirken beide als Rubefaciens und Hyperämikum. Sie werden in Kombinationspräparaten wie z.B. Dolorsan (enthält 0,62 g Campher) bei rheumatischen Affektionen oder Transpulmin (enthält 50 mg Campher) bei katarrhalischen und entzündlichen Bronchialerkrankungen eingesetzt.

Oral verabreicht wirkt Campher als Analeptikum. Vergiftungserscheinungen äußern sich in Spannungs- und Schwindelgefühl, irrationalen Verhalten, Muskelstarre, Tachycardie, Zuckungen der Gesichtsmuskulatur und generalisierten Krämpfen. Die minimale letale Dosis beträgt 1 g (11).

2. Parameter bei der Resorption von Badezusätzen durch die Haut

2.1 Eigenschaften der Substanz

Wie experimentelle Untersuchungen gezeigt haben, hängt es von den physikalischen und chemischen Eigenschaften der Substanz ab, ob sie leicht, schwer oder gar nicht resorbiert wird. Der entscheidende Parameter ist dabei die Lipoidlöslichkeit. Fehlende Lipoidlöslichkeit schließt viele Substanzen von der perkutanen Resorption aus. Wasserlöslichkeit hingegen ist nicht unbedingt erforderlich. Der Löslichkeitskoeffizient (= das Verhältnis von Lipoidlöslichkeit zu Wasserlöslichkeit) gibt nach Untersuchungen von SCHAEFFER und SCHRAVEN (10) keinen zuverlässigen Aufschluß über die Resorbierbarkeit einer Substanz.

2.2 Konzentration

Experimentelle Untersuchungen von Japanern, ferner von REMLINGER, HELLAUER, DREXEL und DIRNAGL (6) mit verschiedenen niedermolekularen Substanzen (Eisen, Natrium, Jod, Sulfat, Sulfid) zeigten weiterhin, daß die in den Organismus gelangende Menge einer Substanz ihrer Konzentration im Badewasser im allgemeinen direkt proportional ist. Erst bei sehr hohen Konzentrationen, die außerhalb des therapeutisch angewandten Bereichs liegen, sind bisher Abweichungen festgestellt worden.

2.3 Temperatur

Die Badewassertemperatur spielt insofern für die Resorptionsgeschwindigkeit von Badezusätzen eine gewisse Rolle, da es bei kalten Bädern (Bäder unter $30 - 34^{\circ} \text{C}$) infolge einer Blut- und Lymphgefäßkontraktion zu einer Resorptionsverzögerung, bei warmen Bädern (Bäder mit mehr als 36°C), infolge einer Dilation der Blut- und Lymphgefäße zu einer Resorptionsbeschleunigung kommt (14).

Für Resorptionsversuche sind deshalb Bäder am besten geeignet, die Temperaturen zwischen 34° - 36° C aufweisen und somit der Indifferenztemperatur entsprechen.

2.4 Haut

Die Haut in ihrer Eigenschaft als Diffusionsmembran bedingt entscheidend den Widerstand, den eine in die Hautoberfläche eindringende Substanz zu überwinden hat, um in den Papillarkörper zu gelangen, wo sie dann auf dem Lymphwege bzw. durch die Kapillarendothelien in den Kreislauf aufgenommen wird (10). Nach BOUGET, ERNESTENE und VOLK (10) liegt bei 40 Jahren die Altersgrenze, oberhalb der die Durchlässigkeit der Haut geringer wird. NADKARNI (10) und Mitarbeiter hingegen fanden für die Altersgrenze zwischen 35 und 65 Jahren eine höhere Permeabilität der Haut im Vergleich zu jungen und älteren Personen.

Vorbehandlung der Haut mit Fettlösungsmitteln (Äther, Benzin), grenzflächenaktiven Substanzen (Saponin), Verletzung der Hornhautschichten und entzündliche Hauterkrankungen erhöhen beträchtlich die perkutane Resorptionsrate.

Für die Dermatitis konnte LIVINGGOOD (10) nachweisen, daß von der befallenen Haut 3 - 5 mal so große Menge Hydrocortison aufgenommen werden konnte, wie von der normalen Haut (10). DREXEL und DIRNAGL (6) geben für Sulfat sogar eine Steigerung um das 100fache an. Dagegen wurde eine verminderte Hautpermeabilität bei Sklerodermie und Myxödem festgestellt (10).

3. Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption

3.1 Differenzmethode

Die Permeabilität der Haut für körpereigene und körperfremde Substanzen kann mit Hilfe der Differenzmethode ermittelt werden, bei der man die Konzentration eines Stoffes, den man der Haut anbietet, bei Beginn und am Ende des Versuches im Badewasser ermittelt (10). Nach DREXEL und DIRNAGL (6) erlaubt diese Differenzmethode aber grundsätzlich keine Unterscheidung zwischen dem Anteil, der in das Innere des Körpers gelangt und demjenigen, der in bestimmten Hautschichten liegen bleibt.

3.2 Pharmakologischer Effekt

Ein indirekter Nachweis der Hautresorption ist für die Substanzen möglich, die spezifische biologische und pharmakologische Eigenschaften besitzen und deren Resorption bestimmte pharmakologische oder toxische Reaktionen im Organismus auslösen.

3.3 Radioaktive Isotope

Eine der wichtigsten Methoden zum Nachweis der perkutanen Resorption ist heute die Anwendung radioaktiv markierter Isotope. Sie besitzen eine außergewöhnlich hohe Nachweisempfindlichkeit und Spezifität und haben außerdem noch den Vorteil, daß der weitere Weg der resorbierten Substanzen und ihrer Metaboliten im Innern des Körpers und deren Ausscheidung oder Speicherung verfolgt werden kann.

Aufgrund der großen Gefahr von Strahlenschäden ist die Anwendung radioaktiver Isotope technisch sehr aufwendig und in der Balneologie bei Humanversuchen kaum einsetzbar, sondern fast ausschließlich dem Tierversuch vorbehalten.

Weiterhin ist diese Methode sehr kostenintensiv, da viele Terpene nicht synthetisiert werden können, so daß eine Markierung nur über die Pflanze selbst möglich ist, indem ihr C_{14} markierte Ausgangsprodukte für eine biologische Synthese der entsprechenden Terpene angeboten werden.

3.4 Gaschromatographie

Die Gaschromatographie, ein physikalisch-chemisches Trenn- und Analyseverfahren, ist dagegen völlig gefahrlos, benötigt keinen großen technischen Aufwand und erreicht in einigen Fällen annähernd die gleiche Nachweisempfindlichkeit wie die radioaktiven Isotope. Ein weiterer Vorteil ist, daß gleichzeitig mehrere Substanzen aufgetrennt und bestimmt werden können.

Die Nachteile dieser Methode sind, daß die Metaboliten der resorbierten Substanzen im Blut, Urin usw. nicht ohne langwierige Versuchsreihen und mit Hilfe anderer Methoden eindeutig bestimmbar sind. Weiterhin ist die intrakorporale Speicherung metabolisierter und auch nicht metabolisierter Substanzen in den Organen nicht erfaßbar.

4. Bisherige Versuchsergebnisse

4.1 Nachweis der perkutanen Resorption durch die Analyse der Ausatemungsluft

4.1.1 Nachweis der Resorption ätherischer Öle

STAEHLI (4) hat im Tierversuch (ausgewachsenes männliches Kaninchen) für alle untersuchten ätherischen Öle (Thymian-, Zitronen-, Terpentin-, Rosmarin-, Kiefer-, Bergamott-, Wacholder- und Eukalyptusöl) die perkutane Resorption nachweisen können. Als Reagenz diente eine Vanillinsalzsäurelösung, die durch die ätherischen Öle rot gefärbt wurde. Nach quantitati-

ver Analyse dieser Reaktion beträgt die Konzentration der ätherischen Öle in der Ausatemungsluft weniger als 1 % der applizierten Mengen. Zur Interpretation dieser Ergebnisse sollte man jedoch die beschränkten Nachweisgrenzen dieser Methode berücksichtigen.

4.1.2 Nachweis der Resorption von Campherspiritus

E. BURGI (4) brachte 50 % Campherspiritus 3 3/4 Stunden auf die geschorene Bauchhaut eines Kaninchens. Der Nachweis in der Ausatemungsluft gab ein stark positives Ergebnis, nur etwas schwächer war das Ergebnis im 2. Versuch, als 10 % Campherspiritus 30 Minuten appliziert wurden. Ein 3. Versuch mit nur 1 % Campherspiritus und zweistündiger Applikation brachte nur mehr eine ganz schwache Reaktion.

4.1.3 Resorption von radioaktiv markiertem Campher

Andere Untersuchungen mit radioaktiv markiertem Campher, der auf die Haut von Ratten in Salbenform aufgetragen wurde, zeigten, daß bereits 15 Minuten nach Applikation markierter Campher in der Ausatemungsluft erschien und noch etwa 60 % Campheraktivität in der behandelten Bauchhaut nachweisbar war. Nach einer Stunde Versuchsdauer waren in der Bauchhaut nur noch etwa 33 % vorhanden und 62 % des Camphers wurden im Körper gefunden. Nach 3 Stunden wurden 9 % in der Bauchhaut und 88 % im Tierkörper gefunden (15).

4.2 Metabolismus und Elimination des Camphers im Organismus

Nach Untersuchungen von ASAHIM und ISKIDATE (4) wird Campher in überwiegender Menge über das flüchtige und daher schwer nachweisbare Oxydationsprodukt Camperol entgiftet und dann zum Teil als gepaarte Glukuronsäure im Harn ausgeschieden.

III. METHODIK

1. Nachweis ätherischer Öle im Nanogrammbereich mit Hilfe der Gaschromatographie

1.1 Prinzip der Gaschromatographie

Aufgrund der großen Empfindlichkeit und Trennleistung können mit Hilfe der Gaschromatographie Konzentrationen verschiedener nebeneinander vorliegender Spurenstoffe nachgewiesen werden, die weit unterhalb der therapeutischen Schwellenkonzentrationen liegen, wenn geeignete Anreicherungsverfahren zur Verfügung stehen.

Unter Gaschromatographie versteht man heute diejenigen Methoden, mit deren Hilfe man Stoffgemische durch Adsorption oder Lösungsmittelverteilung der einzelnen Komponenten zwischen zwei nicht mischbaren Phasen trennen kann. Eine der beiden Phasen ist stationär, die andere beweglich (mobil) und durchströmt die stationäre Phase. Als stationäre Phase dient bei der GAS-FEST-Chromatographie (GSC) oder ADSORPTIONS-GAS-Chromatographie ein Adsorbens, dagegen bei der GAS-FLÜSSIG-Chromatographie (GLC) oder VERTEILUNGS-Chromatographie eine hochsiedende Flüssigkeit, die sich auf der Oberfläche eines gleichkörnigen, porösen und chemisch inaktiven Trägers befindet. Die bewegliche Phase ist bei der GSC und GLC in jedem Falle gasförmig.

Die Trennung vieler Substanzen - auch der ätherischen Öle - wird praktisch ausschließlich mit der Gas-Flüssig-Chromatographie durchgeführt. Das Trennprinzip der GLC beruht auf der unterschiedlichen Löslichkeit von Dämpfen in sogenannten Trennflüssigkeiten und den daraus resultierenden Unterschieden im Dampfdruck der zu trennenden Substanzen über der Trennflüssigkeit.

1.2 Arbeitsbedingungen

Für die gaschromatographischen Untersuchungen benutzten wir das Gerät F 900 mit Flammenionisationsdetektor der Firma Perkin-Elmer. Zur Auftrennung von Campher und Borneol verwendeten wir eine 3,6 m lange, mit Carbowax 20 M 1,4 % auf Chromosorb G gefüllte Trennsäule aus Glas bei 110° C. Als Trägergas benutzten wir ausschließlich nachgereinigten Stickstoff (31 ml/min). Die Injektionstemperatur betrug 200° C.

Unter diesen apparativen Bedingungen ergab sich für Borneol und Campher eine Nachweisgrenze von 2 ng/ml Blut (siehe S. 18 f.). Die Eichung des Gaschromatographen und die Bestimmung der Retentionszeiten für Campher und Borneol wurde mit einer Eichlösung 0,1 µg Campher bzw. Borneol pro Mikroliter Testsubstanz durchgeführt.

2. Durchführung der Badeversuche

Alle Testpersonen nahmen ein 20minütiges Vollbad (Wannenfüllung mit 560 l Wasser), dessen Temperatur durch die Mantelfüllung der Wanne konstant bei 36° C gehalten wurde und dem 150 ml "Kneipp Rosmarin Ölbad" zugesetzt wurden. Lt. Angabe der Herstellerfirma (Kneipp-Heilmittel-Werk Würzburg) enthalten 100 g Rosmarin-Ölbad:

Rosmarinöl	40 g
------------	------

Zusammensetzung: d - alpha - Pinen

l - alpha - Pinen

i - Camphen

d - und l-Borneol (ca.15 %)

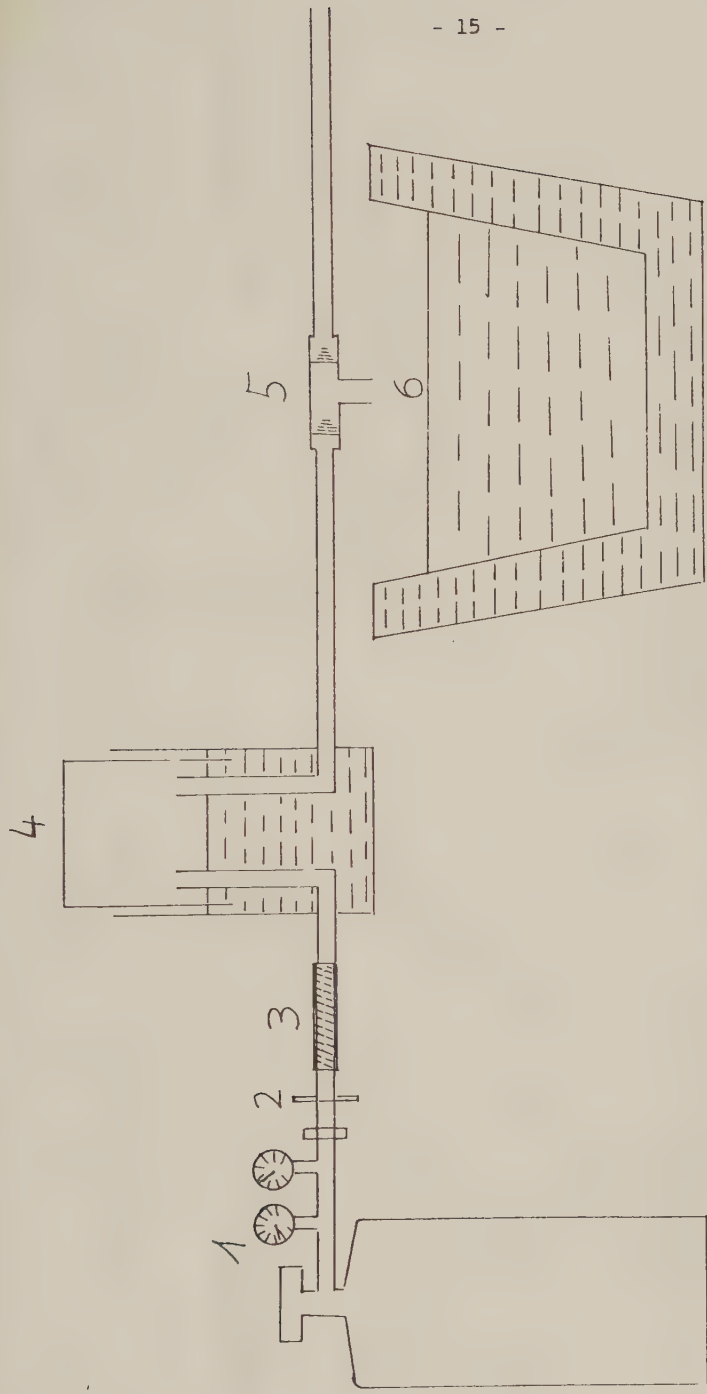
d- und l-Campher (ca.4 - 5 %)

Cineol

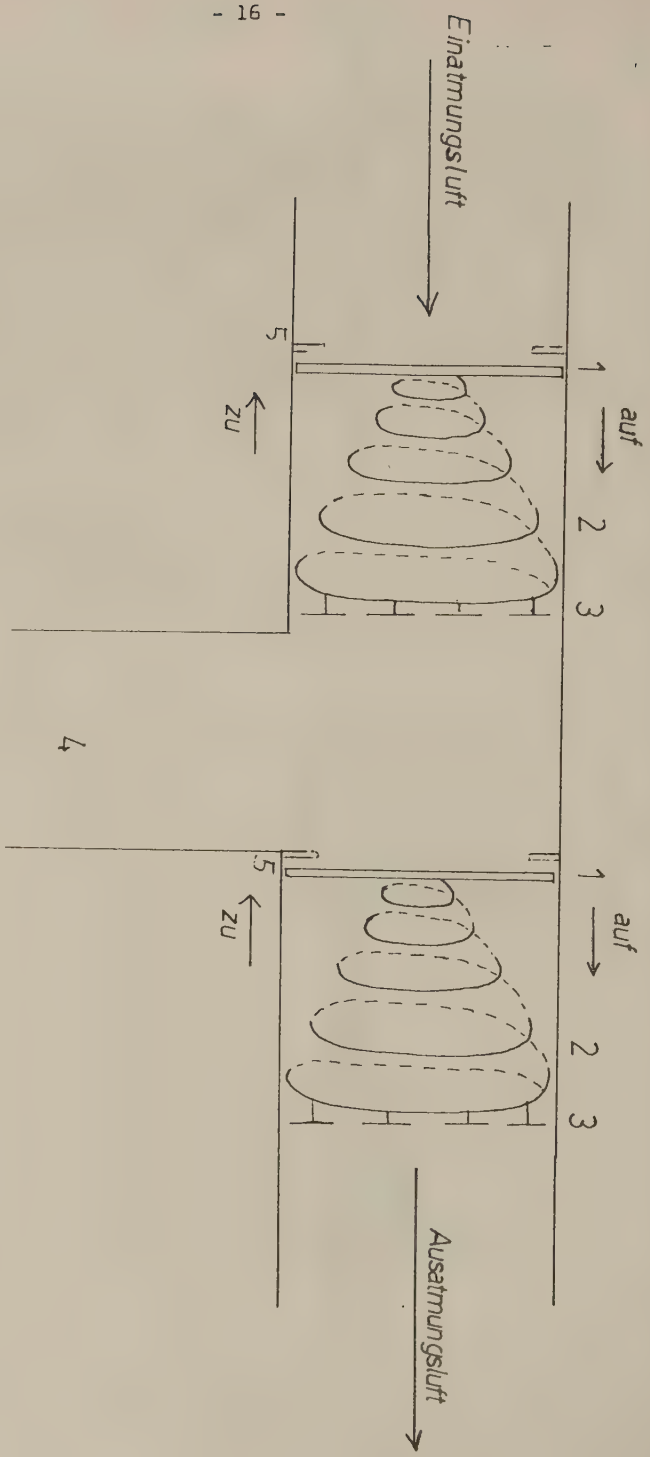
Emulgator Tween 20	50 g
--------------------	------

Farbstoffe und Wasser	ad 100 g
-----------------------	----------

Um nur denjenigen Anteil zu erfassen, der direkt über die Haut resorbiert wurde, atmeten alle Probanden mit Hilfe eines Spirometers und einer Atemmaske synthetische Luft ein, die über Aktivkohle nachgereinigt wurde (Abb. 1, 2). Zusätzlich wurde für gute Durchlüftung des Baderaumes gesorgt, um eine starke Anreicherung der ätherischen Öle in der Luft zu vermeiden. Den Versuchspersonen wurde während des Bades eine Blutprobe entnommen. Es erfolgten 3 weitere Blutentnahmen innerhalb 70 Minuten nach Beendigung des Rosmarinbades.



- 1. Gasflasche mit synthetischer Luft
 - 2. Schlauchklemme
 - 3. Aktivkohle
 - 4. Spirometer
 - 5. Atemventil
 - 6. Badewanne mit Mantelfüllung
- Abbildung 1: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung bei den Badeversuchen

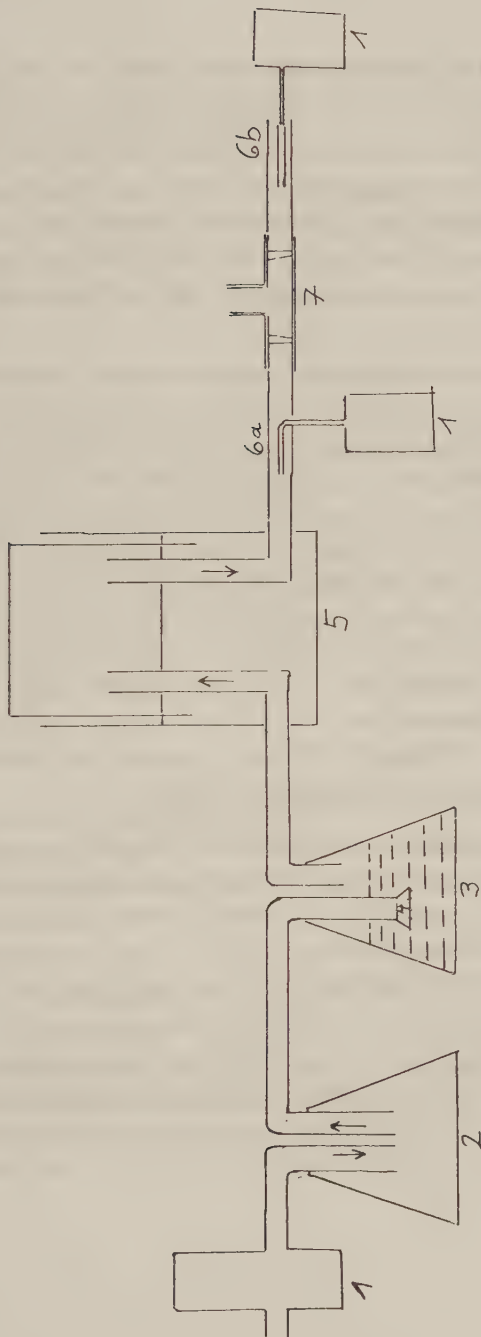


- 1. Glimmerplättchen
- 2. Feder

- 3. Halterung für Feder
- 4. Mundstück

- 5. Dichtflächen

Abbildung 2: Schematische Darstellung des Atemventils mit Mundstück



1. Pumpe
2. Kolben (Windkesselfunktion)
3. Kolben mit Rosmarinölbad
4. Fritte
5. Spirometer
- 6a Absorptionsröhrchen im Einatemrohr
- 6b Absorptionsröhrchen im Ausatemrohr
7. Atemventil mit Mundstück

Abbildung 3: Schematische Darstellung der Versuchsanordnung bei den Inhalationsversuchen

3. Durchführung der Inhalationsversuche

Mit Hilfe einer Membranpumpe wird Raumluft in einen Kolben geleitet, der Windkesselfunktion ausübt (s. Abb. 3). Von diesem strömt die Luft dann gleichmäßig über einen Teflonschlauch unter die Flüssigkeitsoberfläche eines zweiten Kolbens, der mit 150 ml "Kneipp Rosmarin Ölbad" gefüllt ist. Am Ende des Teflonschlauches ist eine Fritte angebracht, die den Luftstrom in dem Badeöl verteilt.

Die aus der Badelösung aufsteigende Luft wird so mit Rosmarin-Badeöl angereichert und strömt dann über einen Schlauch in ein Atemspirometer, das den individuellen Luftbedarf der Probanden regelt. Den Versuchspersonen wird über eine Atemmaske mit Doppelventil diese Inhalationsluft zugeführt. Zur Bestimmung der Konzentration von Borneol und Campher in der Einatmungs- bzw. Ausatemungsluft werden Absorptionsröhrchen in das Lumen des Ein- bzw. Ausatemungsrohres angebracht und mit Hilfe von Blasenähler und Pumpe ein genau meßbarer Anteil der Luft durch die beiden Absorptionsrohre gesaugt, die nach obiger Methode gaschromatographisch analysiert werden.

4. Bestimmung von Campher und Borneol im Blut

Untersucht wurden jeweils 10 ml Citratblut (9 ml Blut + 1 ml 3,8 % Natriumcitratlösung). Diese 10 ml Citratblut wurden mit 4 ml Pentan versetzt und bei Temperaturen zwischen + 4° C und + 6° C im Kühlschrank ausgeschüttelt.

Hierzu benutzten wir eine senkrecht stehende Drehscheibe (28 U/min). Nach 45 bis 60 Minuten wurde die Pentanphase weiterverarbeitet, nachdem wir in einer Reihe von Vorversuchen festgestellt hatten, daß Campher und Borneol quantitativ während dieser Zeit in die Pentanphase übergehen.

Eine weitere Anreicherung von Campher und Borneol durch Einengen der Lösungsmittelphase konnte aus folgenden Gründen nicht durchgeführt werden:

- a) Es zeigte sich, daß beim Einengen der Pentanphase die in Spuren vorhandenen Konzentrationen von Campher und Borneol teilweise mit dem Lösungsmittel mitgerissen wurden, so daß eine quantitative Bestimmung nicht mehr möglich war.
- b) Aufgrund des hohen Dampfdruckes von Pentan sind Mengen unter 1 ml quantitativ nur schwer zu beherrschen.
- c) Die Nachweisgrenze für eine quantitative Auswertung wurde auch bei einer Einengung der Lösungsmittelphase auf 1/10 bis 1/100 nur ungenügend überschritten, wenn man von einer maximalen Injektionsmenge von 10 μ l ausgeht. Darüber hinaus überdeckt der Lösungsmittelpeak bei Konzentrationsunterschieden von $1:10^{-6}$ bis $1:10^{-8}$ zwischen Lösungsmittel und nachzuweisender Substanzmenge den Substanzpeak vollständig.

Daraufhin führten wir die Trennung des Lösungsmittels von Campher und Borneol folgendermaßen durch:

1 ml der Pentanphase wurde auf eigens konstruierte Vorsäulen pipettiert (Länge 130 mm, Innendurchmesser 7,0 mm, gefüllt auf eine Länge von 55 mm mit 1,3 g Carbowax 20 M 0,5 % auf Chromosorb G).

Aufgrund der sehr unterschiedlichen Retentionszeiten zwischen dem Lösungsmittel Pentan und Campher und Borneol konnte mit über Aktivkohle nachgereinigtem Stickstoff als Trägergas bei Zimmertemperatur innerhalb 5 - 6 Minuten (80 ml N_2 /min) Pentan von Campher und Borneol getrennt werden.

Anschließend wurden Campher und Borneol bei 110° C mit Stickstoff als Trägergas innerhalb 10 Minuten in ein Absorptions-

rohr (Länge 110 mm, Durchmesser 2,2 mm, gefüllt mit 40 mg Poropak Q) übergeführt. Die Anreicherung von Campher und Borneol auf Poropak Q erfolgte bei Zimmertemperatur quantitativ.

Dieser Zwischenschritt bei der Aufarbeitung der Proben war notwendig, um bei der anschließenden gaschromatographischen Bestimmung eine unnötige Vergrößerung der Halbwertsbreiten der einzelnen Peaks zu vermeiden.

Die auf dem Absorptionsrohr konzentrierten Kohlenwasserstoffe wurden daraufhin über den Injektionsblock des Gaschromatographen direkt durch Umschalten des Trägergasstromes auf die Trennsäule gespült.

IV. ERGEBNIS

1. Anzahl der Badeversuche und Blutentnahmen

Wir führten neun Badeversuche durch. Alle Versuchspersonen, männlich wie weiblich, fühlten sich gesund, litten insbesondere an keiner dermatologischen Krankheit und waren jugendlichen Alters. Jedem Probanden wurde viermal Blut aus der Armvene entnommen. Zur genauen Darstellung der intravenösen Blutkonzentration von Borneol und Campher erfolgte die Blutentnahme innerhalb 90 Minuten zu unterschiedlichen Zeiten; die erste meist während des 20minütigen Rosmarinbades, die zweite kurz nach Beendigung des Bades, die weiteren jeweils 20 Minuten später.

2. Darstellung der Ergebnisse der Badeversuche

Zeitpunkt der Blutent- nahme nach Badebeginn (min)	Intravenöse Konzentration (ng/ml)	
	BORNEOL	CAMPHER
Versuch 1:		
10	0	0
20	8,0	6,0
50	14,7	13,1
80	6,9	6,7
Versuch 2:		
17	5,3	4,2
32	15,3	14,2
40	17,0	14,8
90	5,4	4,3
Versuch 3:		
12	0	0
25	16,1	14,0
50	17,0	11,5
70	7,2	5,8
Versuch 4:		
5	0	0
35	16,9	17,0
45	15,0	14,0
90	8,0	6,0
Versuch 5:		
21	11,4	6,3
27	13,8	12,4
60	14,0	14,2
75	5,5	7,0
Versuch 6:		
17	2,3	0,8
28	20,2	1,9
40	19,4	16,0
50	18,0	13,9
Versuch 7:		
13	2,0	0
20	6,4	5,0
53	11,2	7,8
73	5,5	10,2
Versuch 8:		
37	18,4	12,1
45	19,1	12,9
80	4,2	5,1
90	5,0	5,0
Versuch 9:		
10	0	0
45	16,0	12,0
60	9,4	8,4
75	7,3	7,1

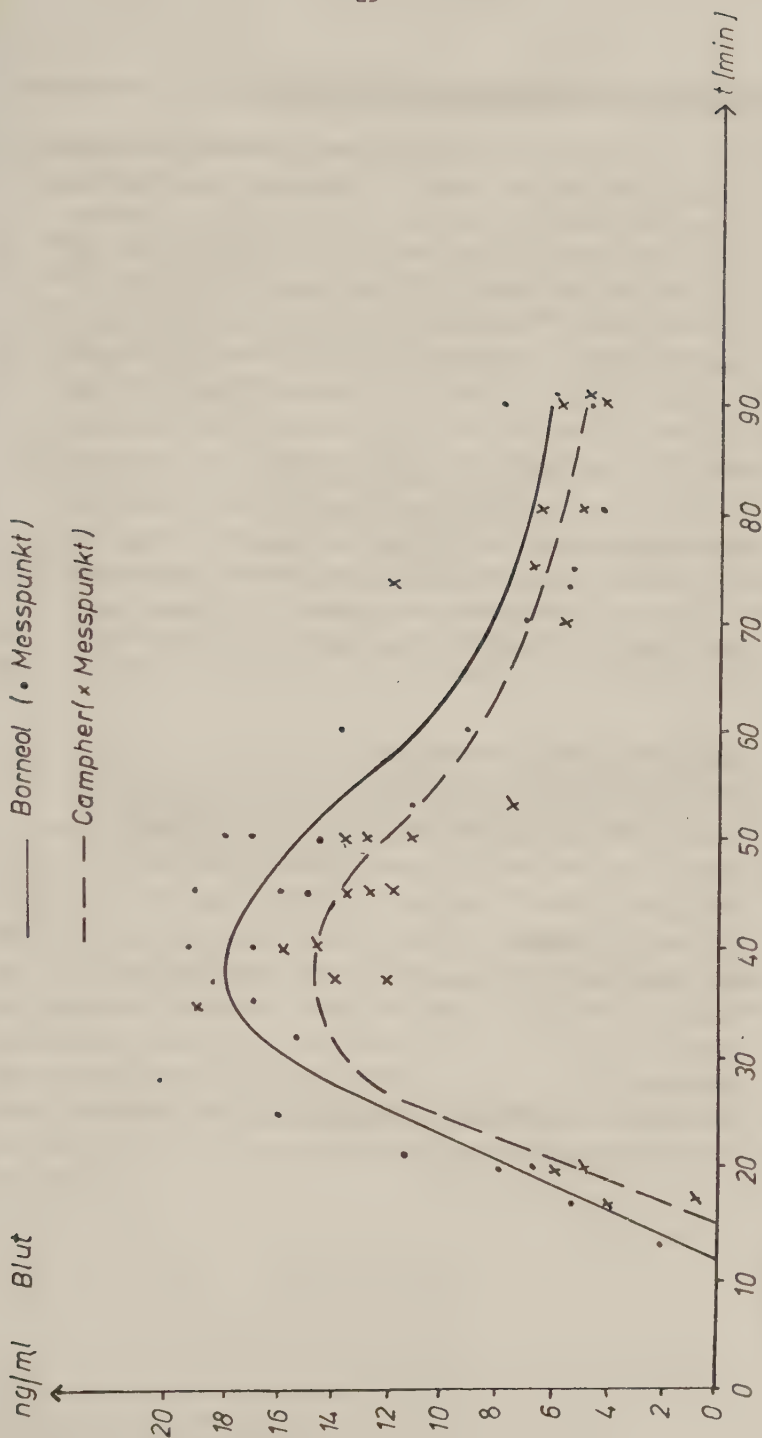


Abbildung 4: Graphische Darstellung der intravenösen Konzentrationen von Borneol und Campher bei den Badeversuchen

3. Erläuterung der Versuchsergebnisse

Gegen Ende des 20minütigen Rosmarinbades konnten wir im Venenblut der Versuchspersonen bereits ansteigende Konzentrationen von Borneol und Campher nachweisen. Die intravenöse Konzentration nimmt dann stetig zu und erreicht für beide Terpene ca. 15 bis 20 Minuten nach Beendigung des Bades ihr Maximum, um dann verhältnismäßig rasch wieder zu sinken. Aus der Durchschnittskurve (Abb. 4) bestimmten wir für Borneol die Maximalkonzentration von 18 ng/l Blut, für Campher 15 ng/l Blut. Bei Annahme eines Blutvolumens von 6 l errechnet sich zu diesem Zeitpunkt eine Gesamtmenge von 108 μ g Borneol und 90 μ g Campher. Ca. 47 Minuten nach Beendigung des Bades sind nur noch 50 % der Maximalkonzentration von Borneol und Campher im Blut nachweisbar. Weitere 20 Minuten später erreicht die intravenöse Konzentration der beiden Terpene ungefähr den gleichen Wert wie unmittelbar nach Beendigung des Bades.

4. Bestimmung der Resorptionszahl

Die Intensität des Stofftransportes durch die Haut kann mit Hilfe der Clearance- bzw. Resorptionszahl nach folgender idealisierter Formel mathematisch beschrieben werden (6):

$$M_s = (C_s - C's) \cdot F \cdot t \cdot P_s$$

s = bestimmte Substanz

M = Durchgängigkeit der Membran

F = Fläche der Membran

t = Zeit

P = Konstante

Cs = Konzentration der Substanz im Badewasser

C's= Konzentration der Substanz im Körper

$$\text{Clearancezahl}(C) = \frac{\text{Übergetretene Substanzmenge}(S) \times \text{Lösungsvolumen}(L)}{\text{Hautfläche}(H) \times \text{Zeit}(t) \times \text{Gesamtmenge im Badewasser}(G)}$$

Die Maßeinheit lautet: $\frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \cdot \text{h}}$

Zu Beginn des Bades betrug die Konzentration von Borneol 14 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und Campher 4,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Badewasser. Bei einer Wannenfüllung mit 560 l Wasser und einer angenommenen Hautoberfläche von 2 m^2 errechnet sich die Clearancezahl für Borneol und Campher folgendermaßen:

$$C = \frac{S \times L}{H \times t \times G}$$

Borneol: $C = \frac{108 \cdot 560000000}{20000 \cdot 0,33 \cdot 7840000} = 1,17 \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \text{h}}$

Campher: $C = \frac{90 \cdot 560000000}{20000 \cdot 0,33 \cdot 2520000} = 3,03 \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2 \text{h}}$

Die Clearancezahl ist direkt proportional dem Resorptionsvermögen. Campher wird also besser als Borneol resorbiert.

5. Anzahl der Inhalationsversuche, Blutentnahmen und Konzentrationsbestimmungen von Borneol und Campher in der Einatemungs- und Ausatemungs-luft

Drei männliche, gesunde Versuchspersonen ließen wir 20 Minuten nach der oben beschriebenen Methode Rosmarinöl inhalieren. Intravenöse Blutentnahmen erfolgten unmittelbar nach Beendigung der Inhalation, dann nach ca. 45 Minuten und schließlich nochmals weitere 45 Minuten später.

Während der Inhalation bestimmten wir jeweils zweimal über eine Zeitspanne von 10 Minuten die Konzentration von Borneol und Campher in der Einatemungs- und Ausatemungs-luft der Probanden.

6. Darstellung der Ergebnisse der Inhalationsversuche

Versuch 1

Einatemungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	26,00	19,10
10 - 20	16,50	13,90
Durchschnitt	21,25	16,50

Ausatmungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	12,00	9,30
10 - 20	7,50	6,50
Durchschnitt	9,75	7,90

Blut

Zeitpunkt der Blutentnahme nach Beendigung der Inhalation (min)	<u>Intravenöse Konzentration (ng/ml)</u>	
	Borneol	Campher
1	23,00	17,75
45	7,50	7,30
95	2,70	4,33

Versuch 2

Einatemungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	21,30	17,10
10 - 20	13,20	13,10
Durchschnitt	17,20	15,10

Ausatmungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	9,00	7,25
10 - 20	6,25	6,37
Durchschnitt	7,645	6,81

Blut

Sofort nach Beendigung der Inhalation	Borneol	Campher
	24,80 ng/ml	40,00 ng/ml

Versuch 3

Einatemungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	23,40	23,50
10 - 20	22,30	20,70
Durchschnitt	22,85	22,10

Ausatmungsluft

Zeit (min)	<u>Konzentration (mg/m³)</u>	
	Borneol	Campher
0 - 10	8,88	9,25
10 - 20	8,75	8,50
Durchschnitt	8,83	8,88

Blut

Zeitpunkt der Blutent- nahme nach Beendigung der Inhalation (min)	<u>Intravenöse Konzentration</u> <u>(ng/ml)</u>	
	Borneol	Campher
1	19,60	20,50
48	5,75	6,75
90	3,70	4,35

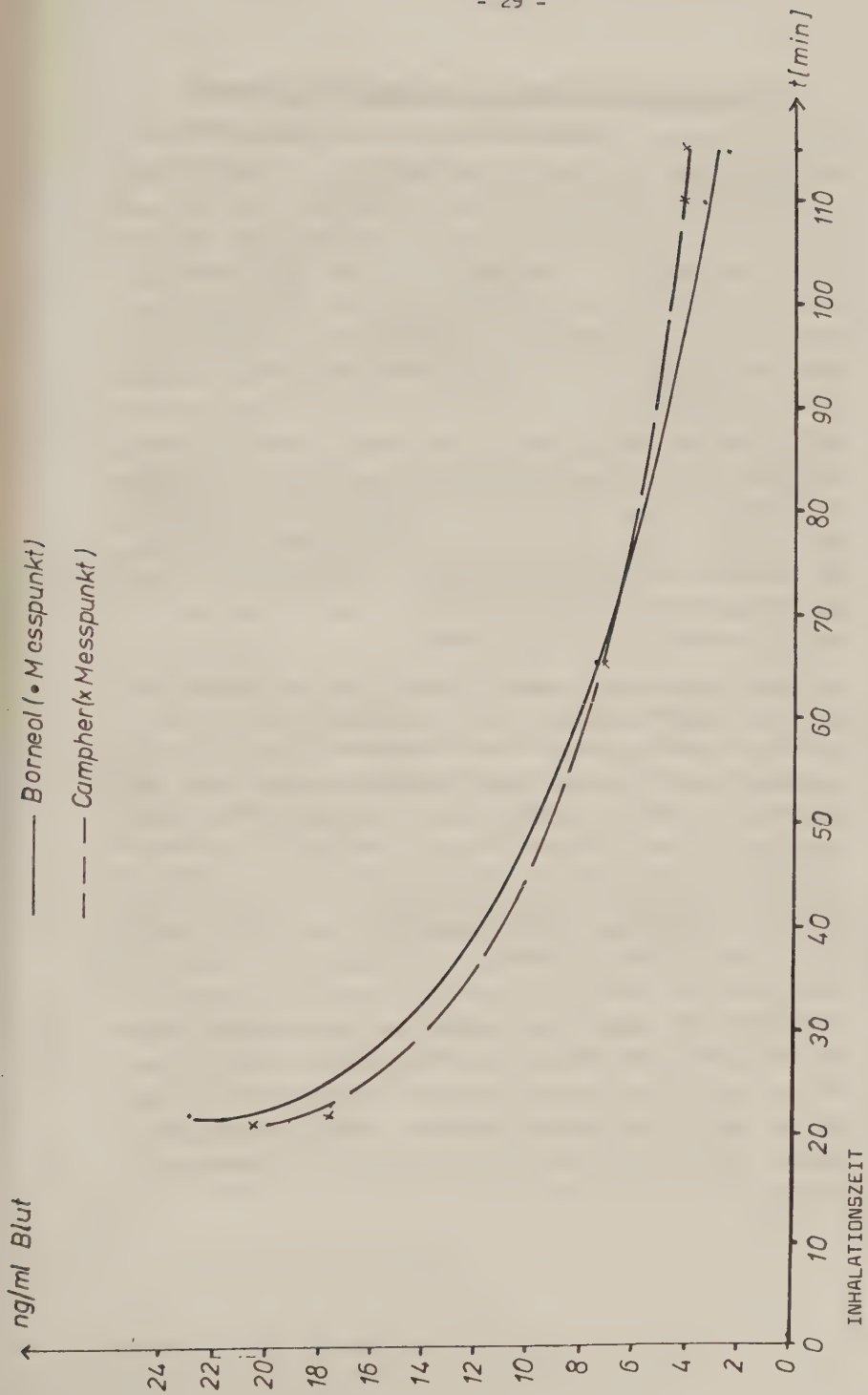


Abbildung 5: Graphische Darstellung der intravenösen Konzentrationen von Borneol und Campher bei den Inhalationsversuchen

7. Erläuterung der Ergebnisse der Inhalationsversuche

Für alle Versuche bestimmten wir in der Einatemungsluft eine mittlere Konzentration von 20,4 mg Borneol/m³ Luft und 17,9 mg Campher/m³ Luft. Die Analyse der Ausatemungsluft ergab eine durchschnittliche Konzentration von 8,7 mg Borneol/m³ Luft und 7,9 mg Campher/m³ Luft. Gegenüber den in der Einatemungsluft gemessenen Konzentrationen entsprechen diese Werte 42,6 % Borneol und 44,1 % Campher. Das bedeutet, daß 57,4 % des angebotenen Borneols und 55,9 % des angebotenen Camphers in den Organismus gelangen.

Unmittelbar nach Beendigung der Inhalation konnten wir bei allen Versuchen die Maximalkonzentration von Borneol und Campher nachweisen. Es ergab sich eine durchschnittliche Konzentration von 21,3 ng Borneol/ml Blut und von 19,1 ng Campher/ml Blut. Bei Annahme eines Blutvolumens von 6 l errechnet sich zu diesem Zeitpunkt die durchschnittliche intravasale Menge von 127,8 µg Borneol und 114,6 µg Campher.

Bei diesen Berechnungen wurden die stark von den übrigen Ergebnissen abweichenden Werte des 2. Versuches nicht berücksichtigt, da uns der Proband wegen starker Übelkeit, die wahrscheinlich durch Hyperventilation während der Inhalation bedingt war, zu weiteren Blutentnahmen nicht mehr zur Verfügung stand.

45 Minuten nach Beendigung der Inhalation konnten wir 7,5 ng Borneol/ml Blut (45 µg Borneol/Gesamtblut) und 7,3 ng Campher/ml Blut (44 µg Campher/Gesamtblut) nachweisen. Weitere 45 Minuten später nur noch 3,7 ng Borneol/ml Blut und 4,35 ng Campher/ml Blut. Während der 20minütigen Versuchsdauer wurden den Probanden in der Inhalationsluft durchschnittlich 3,2 mg Borneol und 2,86 mg Campher angeboten, davon wurden 1,83 mg Borneol und 1,59 mg Campher inhaliert. Im Blut konnten wir von der inhalierten Menge 7 % Borneol und 7,2 % Campher nachweisen.

8. Bestimmung der Konzentration von Borneol und Campher in der Luft des Baderaumes

Da die Terpene aufgrund ihrer Dampfdrucke aus dem Badewasser entweichen und sich in der Luft des Baderaumes anreichern, analysierten wir während eines Badeversuches mit der gleichen Methode wie bei den Inhalationsversuchen Luftproben, die sich ca. 15 cm über der Oberfläche des Badewassers befanden und somit im unmittelbaren Einatmungsbereich der Versuchspersonen lagen. Die gaschromatographische Auswertung ergab für Borneol eine Konzentration von 0,073 µg/l und für Campher 0,066 µg/l.

Ein Teil dieser Terpene kann von den Badenden ohne Atemmaske zusätzlich durch Inhalation in den Organismus gelangen. Bei Annahme einer 55%igen Resorptionsquote und eines Atemminutenvolumens von 8 l würden bei 20minütiger Badedauer 6,42 µg Borneol und 5,8 µg Campher aufgenommen werden.

9. Genauigkeit der Ergebnisse

Im Bereich der Maximalkonzentrationen belaufen sich die Meßungenauigkeiten bei der Blutanalyse auf ca. $\pm 10 - 15 \%$. Bei geringeren intravenösen Konzentrationen vergrößert sich die Fehlerquote. Es ist dann mit einem absoluten Fehler von ± 2 ng/ml Blut zu rechnen. Diese Abweichungen wurden mittels Doppelbestimmungen aus jeweils der gleichen Blutprobe festgestellt.

V. DISKUSSION

1. Perkutane Resorption von Borneol und Campher

1.1 Interpretation der intravenös gemessenen Konzentrationen

Damit die Probanden nicht unter unzumutbaren Bedingungen zu leiden hatten, beschränkten wir uns auf jeweils 4 Blutentnahmen, die ausreichen sollten, die intravenöse Konzentration von Campher und Borneol über 90 Minuten zu verfolgen.

Die Tatsache, daß erst 10 - 15 Minuten nach Badebeginn erste Spuren von Borneol und Campher intravenös nachgewiesen werden, deckt sich mit den Feststellungen von DREXEL und DIRNAGL (6), nach denen die Resorption aufgrund der Epidermispassage erst nach einer Latenzzeit der Größenordnung 10 Minuten einsetzt.

Der Aussagewert der weiteren Ergebnisse bezieht sich jeweils nur auf eine bestimmte intravenöse Substanzkonzentration zu einem bestimmten Zeitpunkt. Die Resorptionsquote dieser Substanzen wird jedoch nicht direkt erfaßt, da in der Blutbahn ein ständiger Umsatz erfolgt, d.h. es werden laufend Borneol und Campher in das Blutgefäßsystem aufgenommen und wieder eliminiert. Man kann von einem Fließgleichgewicht sprechen, wenn die Resorptionsrate gleich der Eliminationsrate ist. In diesem Falle würde die intravenöse Konzentration einer Substanz, trotz stetigem Umsatz, nach einer Anlaufzeit konstant bleiben. Bei den Badeversuchen wird dieses Fließgleichgewicht für eine kurze Zeit Δt zum Zeitpunkt der Maximalkonzentration, also im Scheitelpunkt der Kurve, erreicht. Ehe dieses Konzentrationsmaximum erreicht wird, überwiegt die intravenöse Resorption von Borneol und Campher gegenüber deren Elimination - die Kurve steigt an. Nach Erreichen der Maximalkonzentration überwiegt die Elimination, gegenüber der Resorption - die Kurve fällt.

1.2 Intravenöser Konzentrationsverlauf einer Substanz bei der Resorption und Elimination

Wenn man annimmt, daß pro Zeiteinheit jeweils die gleiche Menge einer Substanz angeboten und resorbiert wird, so ergibt sich für die intravenöse Konzentrationsänderung folgende Gleichung:

$$Y = K_1 \cdot t$$

Y = Konzentration zur Zeit t

K_1 = Invasionskonstante

Nach DOST (9) versteht man unter Invasion eines Pharmakons einen komplexen Vorgang, der sich in mehrere Einzelschritte aufgliedern läßt.

- a) Diffusion im Lösungsmittel
- b) Diffusion durch Gewebs- und Gefäßmembrane
- c) Transport durch das Blut
- d_1) Diffusion zu den für die pharmakologische Wirkung verantwortlichen Rezeptoren
- d_2) Gleichzeitig Diffusion in Flüssigkeitsräume, die dem Stoff aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften zugänglich sind
- d_3) Diffusion zu denjenigen Organen, in denen der Eliminationsprozeß stattfindet.

Betrachtet man zunächst nur die Resorption, so kann unter den vorher geschilderten Bedingungen die intravenöse Konzentration annähernd mit der mathematischen Gleichung

$$Y = a (1 - e^{-K_1 t})$$

beschrieben werden.

Y = Konzentration zur Zeit t

a = Nach Einstellung des Verteilungs-
gleichgewichts erreichte Konzentration

K_1 = Invasionskonstante

Die intravenöse Elimination verläuft ebenfalls nach einer e-Funktion.

$$Y = Y_0 \cdot e^{-K_2 t}$$

Y = Konzentration zur Zeit t

Y_0 = Ausgangskonzentration

K_2 = Eliminationskonstante

Von BATEMAN (9) wurde 1910 für den experimentell ermittelten Kurvenverlauf eine mathematische Beziehung entwickelt, die den Konzentrationsverlauf im Blut bei gleichzeitiger Resorption und Elimination beschreibt.

$$Y = a \frac{K_1}{K_1 - K_2} (e^{-K_2 t} - e^{-K_1 t})$$

Diese Gleichung, die ursprünglich die Aktivität einer radioaktiven Tochtersubstanz beschrieb, ist für die Resorption aus dem Bad nur bedingt anwendbar, da die Nachresorption nicht berücksichtigt wird.

Unter Nachresorption versteht man diejenige Substanzmenge, die nach dem Bade in den Schichten unter der Haut liegen geblieben ist und noch in den Organismus gelangt. Nach DREXEL und DIRNAGL (5) erreicht in einigen Fällen die Nachresorption innerhalb 24 Stunden etwa den gleichen Wert, wie die während eines einstündigen Bades aufgenommene Menge.

1.3 Berechnung der fiktiven Anfangskonzentration von Borneol und Campher

Aus der Abbildung 4 entnommene Mittelwerte der intravenösen Konzentration von Borneol und Campher

Zeit nach Badebeginn (min)	intravenöse Konzentration von Borneol und Campher			
	(ng/ml)		(log ₁₀)	
	Borneol	Campher	Borneol	Campher
0	0,0	0,0	(- ∞)	(- ∞)
10	0,0	0,0	(- ∞)	(- ∞)
20	7,5	5,5	0,875	0,740
30	16,0	14,0	1,204	1,146
40	18,0	15,0	1,255	1,176
50	15,5	12,0	1,190	1,079
60	11,0	8,5	1,041	0,929
70	8,5	7,0	0,929	0,845
80	7,0	5,5	0,845	0,740
90	6,5	5,0	0,813	0,699

Nach halblogarithmischer Darstellung der intravenösen Konzentration von Borneol und Campher erhalten wir für beide Substanzen gegen Ende der Ausscheidungszeit annähernd eine Gerade (Abbildung 6).

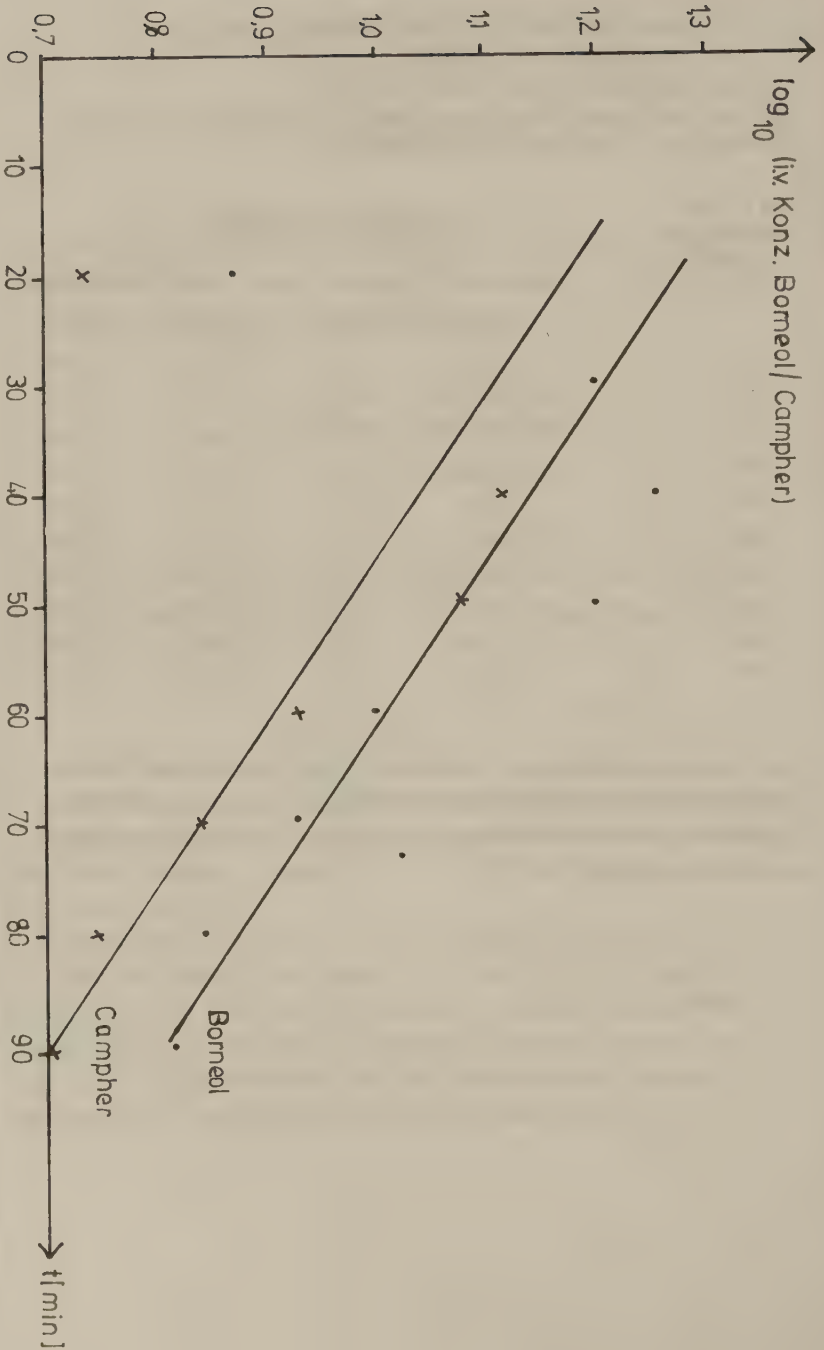


Abbildung 6: Halblogarithmische Darstellung der intravenösen Konzentration von Borneol und Campher

Da erst 15 Minuten nach Badebeginn erste Spuren von Borneol und Campher nachgewiesen wurden, verlängern wir die beiden Geraden bis zum Schnittpunkt mit der y-Achse bei $t = 15$ min und erhalten so annähernd nach Extrapolation die fiktive Anfangskonzentration (siehe Abbildung 7).

Zeit nach Badebeginn (min)	extrapolierte Werte			
	Borneol		Campher	
	(log ₁₀)	(ng/ml)	(log ₁₀)	(ng/ml)
20	1,47	29,5	1,36	22,9
30	1,37	23,4	1,27	18,6
40	1,26	18,2	1,17	14,8

Zeit nach Badebeginn (min)	Differenz zwischen extrapolierten und gemessenen Werten					
	Borneol			Campher		
	(log ₁₀)	(ln)	(ng/ml)	(log ₁₀)	(ln)	(ng/ml)
20	1,34	3,9	22,0	1,24	2,86	17,4
30	0,69	0,37	7,4	0,66	1,53	4,6
40			0,2			0

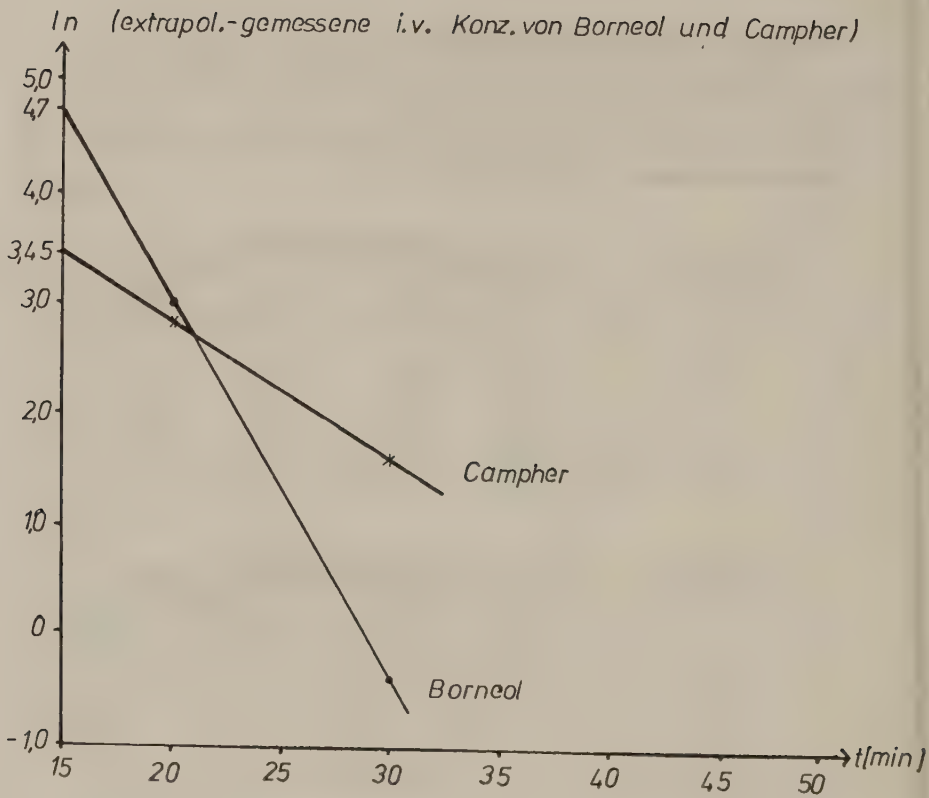


Abbildung 7: Halblogarithmische Darstellung der fiktiven Anfangskonzentration

Anfangskonzentration von Borneol und Campher

ln 4,7 Borneol = 109,9 ng/ml Blut

ln 3,45 Campher = 31,5 ng/ml Blut

$$\text{Borneol: } \frac{civ_0}{civ_{max}} = \frac{109,9}{18} = 6,1$$

$$\text{Campher: } \frac{civ_0}{civ_{max}} = \frac{31,5}{14} = 2,2$$

civ_0 = berechnete intravenöse Konzentration

civ_{max} = experimentell bestimmte intravenöse Konzentration

Nach diesen Berechnungen beträgt die intravenöse Anfangskonzentration 109,9 ng Borneol/ml Blut und 31,5 ng Campher/ml Blut.

Diese Werte entsprechen für Borneol dem 6,1-fachen, für Campher dem 2,2-fachen Betrag, der experimentell als intravenöse Maximalkonzentration (siehe Abb. 4 Kurvenscheitelpunkt) ermittelt wurde.

1.4 Abschätzung der realen perkutanen Resorptionsrate

Im Humanversuch ergab die subkutane Injektion von radioaktiv markiertem Schwefel (S_{35}) 30 Minuten nach der Applikation eine Verteilungsrelation Blut - zugeführte Gesamtmenge: 1:9,1; nach 60 Minuten 1:7,2; nach 90 Minuten 1:6,5 (Dr. PRATZEL, Balneologisches Institut, München, mündliche Mitteilung).

Intravenöse Injektion radioaktiv markiertem Calciums (Ca_{45}) ergab beim Schwein nach 30 Minuten den Verteilungskoeffizient Blut - zugeführte Gesamtmenge: 1:16,5; nach 60 Minuten 1:17,4; nach 90 Minuten 1:22,6 (Dr. PRATZEL).

Aufgrund dieser und noch anderer experimenteller Untersuchungen mit radioaktiv markierten Isotopen, die am Balneologischen Institut der Universität München durchgeführt wurden und unserer Berechnungen ist zu schließen, daß die reale perkutane Resorptionsquote den 8 - 10fachen Wert der intravenös gemessenen Konzentrationen beträgt.

Legt man diese Erfahrungen zugrunde, so würden während eines 20minütigen Rosmarinbades ca. 850 - 1 100 μ g Borneol und 700 - 900 μ g Campher resorbiert werden.

2. Vergleich der Resorptionszahlen von Campher und Borneol mit denen anderer Substanzen

Experimentelle Untersuchungen von DREXEL und DIRNAGL (6) mit radioaktiven markierten Quellinhaltsstoffen ergaben für Wasser die Resorptionszahl 1, für das Jod-Ion 0,1 und für Sulfat 0,05. Andere Autoren ermittelten mit verschiedenen Methoden für Radon die Resorptionszahl 100, für den 2-wertigen Schwefel 10 und für Kohlendioxyd 5.

Nach den Resorptionszahlen liegen Borneol und Campher zwischen den gut resorbierbaren Substanzen wie Radon, Kohlendioxyd und dem 2-wertigen Schwefel und den weniger gut resorbierbaren Substanzen wie z.B. das Jod-Ion.

3. Interpretation der intravenös gemessenen Konzentrationen von Borneol und Campher bei der Inhalation

Unmittelbar nach Beendigung der Inhalation erreicht die intravenöse Konzentration von Borneol und Campher ihr Maximum und fällt dann kontinuierlich ab.

Wie bei den Badeversuchen wird auch bei der Inhalation der intravenöse Konzentrationsspiegel der beiden Terpene durch Zu- und Abfluß, d.h. durch Resorption bzw. Elimination bestimmt. Überwiegt die Resorption gegenüber der intravenösen Elimination, so steigt die Konzentration an, überwiegt dagegen die Ausscheidung, so fällt die Konzentration ab. Aus diesen Ergebnissen müssen wir daher folgern, daß bereits am Ende des Versuches die intravenöse Elimination von Campher und Borneol größer als die eventuell noch stattfindende Resorption bzw. Nachresorption ist. Da wir weiterhin nur ca. 7 % der inhalierten Terpene intravenös nachweisen konnten, in der Ausatemungsluft gegenüber der Einatemungsluft eine 50 - 60%ige Konzentrationsdifferenz dieser Substanzen feststellten, müssen wir annehmen, daß wahrscheinlich schon während der Inhalation ein erheblicher Anteil von Borneol und Campher aus der Blutbahn eliminiert wird und in anderen Kompartimenten des Körpers zirkuliert, metabolisiert oder gespeichert wird.

4. Vergleich perkutane Resorption - Inhalation

Vergleicht man zeitlich das Erreichen der intravenösen Maximalkonzentration von Borneol und Campher bei perkutaner und transpulmonaler Resorption, so fällt auf, daß die Maximalkonzentration bei der Inhalation sofort nach Beendigung des Versuches, bei den Badeversuchen erst nach 15 - 20 Minuten erreicht wird. Dadurch wird die Vermutung bestätigt, daß die perkutane Resorption deutlich langsamer vor sich geht, als die transpulmonale.

Die absoluten intravenösen Werte der beiden Versuchsreihen können nicht miteinander verglichen werden, da wir bei unseren Inhalationsversuchen sehr hohe Konzentrationen beider Terpene in der Einatemungsluft der Probanden hatten. Die Konzen-

trationen von Borneol und Campher, die wir 15 cm über der Badewasseroberfläche fanden und die zusätzlich von den Badenden inhaliert werden können, betragen nur 0,36 % der Konzentrationen, die wir bei den Inhalationsversuchen bestimmten. Unter Berücksichtigung der bei den Inhalationsversuchen ermittelten Resorptionsquote kann während eines Rosmarinbades ca. 1/20 der perkutan resorbierten Terpene zusätzlich durch Inhalation in den Organismus gelangen.

Die Relation der intravenös nachgewiesenen Konzentrationen ist bei beiden Applikationsformen annähernd gleich. Bei der Inhalation beträgt das Verhältnis Borneol:Campher 1:1,11 - bei dem Badeversuch 1:1,20.

Man kann somit annehmen, daß es weder in den Atemwegen und der Lunge noch in den Schichten der Haut für eine der beiden Substanzen unterschiedliche Resorptionsbarrieren gibt.

5. Vergleich der während eines Bades resorbierten Menge von Borneol und Campher mit terpenhaltigen Pharmaka

Nach SOLLMANN (16) werden Campher und Borneol nach oraler und parenteraler Gabe resorbiert. Obwohl diese Terpene in einer Vielzahl von Pharmaka enthalten sind, ist ihre Resorptionsquote bei allen Applikationsarten unbekannt. SOLLMANN gibt lediglich an, daß Campher bei oraler Gabe besser resorbiert wird als bei intramuskulärer (16). Die oral zugeführten Wirkstoffmengen eines gängigen sich im Handel befindlichen Medikamentes, das bei der Behandlung von Leber- und Gallenleiden eingesetzt wird und das klinisch auf seine Wirksamkeit untersucht wurde, belaufen sich bei empfohlener Dosierung auf 15 - 20 mg Borneol und 15 - 20 mg Campher pro Tag.

Da wir die enteralen Resorptionsverluste nicht kennen, können wir die resorbierten Terpenmengen dieses Pharmakons quantitativ nicht mit den perkutan resorbierten Wirkstoffmengen vergleichen. Es wäre durchaus denkbar, daß die bei unseren Badeversuchen perkutan und transpulmonal resorbierte Menge von ca. 0,8 - 1,1 mg Borneol und 0,7 - 0,9 mg Campher eine gewisse pharmakologische Wirksamkeit besitzt.

6. Zuverlässigkeit der Ergebnisse

Wie schon erwähnt, kann mit Hilfe der Gaschromatographie die perkutane Resorption und die Inhalation nur abgeschätzt werden, da Verteilung, Metabolismus, Speicherung und Elimination der resorbierten Substanzen im Organismus nicht erfaßbar sind. Eine wesentlich bessere Information darüber könnten wir durch den Einsatz radioaktiv markierter Isotope erhalten, wenn uns ihre Anwendung durch die Strahlenbelastung der Probanden nicht strikt verboten wäre. Trotzdem konnten wir unter Berücksichtigung früherer experimenteller Ergebnisse und eigener zusätzlicher Versuche die Größenordnung der Resorption von Borneol und Campher einigermaßen sicher bestimmen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

- 1) Zunächst wurde auf die pharmakologische Wirkung und die therapeutische Anwendung von Rosmarinöl, Borneol und Campher eingegangen.
- 2) Als wichtigste Parameter bei der perkutanen Resorption von Badezusätzen wurden die Eigenschaften der zu resorbierenden Substanz, ihre Konzentration, die Temperatur des Badewassers und die Beschaffenheit der Haut, als wichtigste Nachweismethoden die Differenzmethode, der pharmakologische Effekt, die radioaktiven Isotope und die Gaschromatographie erwähnt.
- 3) Bei 9 Badeversuchen nahmen alle Versuchspersonen ein 20minütiges Vollbad, dem 150 ml "Kneip Rosmarin Ölbad" zugesetzt wurden. Mit Hilfe eines Spirometers und einer Atemmaske atmeten sie synthetische Luft ein. Während des Bades und danach wurde den Versuchspersonen viermal intravenöses Blut entnommen.
- 4) 3 Versuchspersonen ließen wir 20 Minuten Dämpfe aus Rosmarinbadeöl inhalieren. Nach Beendigung der Inhalation erfolgten 3 intravenöse Blutentnahmen. Die Konzentration von Borneol und Campher in der Einatmungs- bzw. Ausatemungsluft wurde mittels Absorptionsröhrchen, die gaschromatographisch analysiert wurden, bestimmt.
- 5) Nach Aufarbeitung der Blutproben erfolgte gaschromatographisch die Bestimmung von Campher und Borneol.
- 6) Als Ergebnis fanden wir, daß 15 bis 20 Minuten nach Beendigung des Rosmarinbades die intravenöse Maximalkonzentration von 18 ng Borneol/ml Blut und 15 ng Campher/ml Blut nachweisbar war.

Für Borneol errechneten wir die Resorptionszahl

$$1,17 \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2\text{h}} \quad ; \quad \text{für Campher} \quad 3,03 \frac{\mu\text{l}}{\text{cm}^2\text{h}} .$$

- 7) Bei den Inhalationsversuchen konnten wir in der Expirationsluft für Borneol eine um 57,4 %, für Campher eine um 55,9 % niedrigere Konzentration gegenüber der Inspirationsluft messen.

Die intravenöse Maximalkonzentration wurde unmittelbar nach Beendigung der Inhalation mit 21,4 ng Borneol/ml Blut und 19,12 ng Campher/ml Blut erreicht.

7 % der inhalierten Menge an Borneol und Campher konnten intravasal nachgewiesen werden.

- 8) Die reale perkutane Resorptionsquote wird aufgrund von Berechnungen und anderen experimentellen Untersuchungen auf den 8 - 10fachen Wert derjenigen geschätzt, die sich aus dem meßbaren Maximalwert der intravenösen Konzentration ergibt.
- 9) Während eines Badeversuches kann ca. 1/20 der perkutan resorbierten Menge an Borneol und Campher zusätzlich durch Inhalation in den Organismus aufgenommen werden.
- 10) Ein direkter quantitativer Vergleich der resorbierten Wirkstoffmengen bei perkutaner Resorption mit denjenigen terpenhaltiger Pharmaka ist nicht möglich, da deren Resorptionsquote unbekannt ist.
- 11) Es ist durchaus vorstellbar, daß die während des Bades resorbierte Menge an Borneol und Campher eine gewisse pharmakologische Wirksamkeit besitzt, da die Tagesdosis dieser oral applizierten Substanzen eines terpenhaltigen Medikaments nur ca. 20fach größer ist als die perkutan resorbierte Wirkstoffmenge.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BÄRSCHNEIDER, M. Therapie mit zyklischen Terpenen bei Erkrankungen im Bereich der Gallenwege und der Leber
Ärztliche Praxis, Jg. XII, Nr. 73
S. 3843-3846 v. 12.9.1970
2. BRAUN, H. Heilpflanzen-Lexikon für Ärzte und Apotheker
2. Aufl., Gustav-Fischer-Verlag, Stuttgart 1974
3. BRAUN, H. Die moderne Behandlung des Gallenleidens und anderer Gallenerkrankungen unter Berücksichtigung von ROWACHOL
Zeitschrift für Therapie - Sonderdruck aus H. 5/65, S. 279 - 288 und H. 6/65, S. 366 - 370
Verlag Duncker & Humblot, Berlin
4. BURGI, E. Die Durchlässigkeit der Haut für Arzneien und Gifte
Springer-Verlag, Berlin 1942
5. DIRNAGL, K. und DREXEL, H. Wirkungsmöglichkeiten der Inhalationsstoffe von Heilwässern beim Bad
Ärztliche Forschung, XVI. Jg., H.10, Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfelfing, 10. Oktober 1962
6. DREXEL, H. und DIRNAGL, K. Die quantitative Erfassung der Aufnahme von Quellinhaltsstoffen in die Haut und durch die Haut
Arch. für physikalische Therapie, 15. Jg., 1963, H. 5
7. FLAMM, S. KROEBER, L. und SEEL, H. Pharmakodynamik deutscher Heilpflanzen
Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1940

8. GESSNER, O. Gift- und Arzneipflanzen von Mitteleuropa
Carl-Winter-Universitätsverlag
Heidelberg 1953, 2. Aufl.
9. GLADTKE, E. Pharmakokinetik
v. HATTENBERG, H.M. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1973
10. GOTTRON, H.A. und SCHÖNFELD Dermatologie und Venerologie
Band I/Teil I
Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1961
11. KRUPP, M.A. Diagnose und Therapie in der
CHATTON, M.I. Praxis
Springer-Verlag, 3. Aufl., Berlin-Heidelberg-New York 1974
12. MADEUS, G. Lehrbuch der biologischen Heilmittel
Abteilung I: Band Heilpflanzen,
Bd. III
Georg-Thieme-Verlag, Leipzig 1938
13. RÖMMELT, H. ZUBER, A. Zur Resorption von Terpenen aus
DIRNAGL, K., DREXEL, H. Badezusätzen
Münchener Med. Wochenzeitschrift
116, Nr. 11, S. 537 - 540, München 1974
14. SCHLIEPHAKE, E. Handbuch der Therapie (hsg. T.
Gordonoff),
Physikalische Therapie- Balneo-
therapie
Hans-Huber-Verlag, Bern-Stuttgart 1958
15. SIEBERT, W. Zur percutanen Resorption radio-
activ markierten Camphers aus
Salben
Arzneimittelforschung, 1964,
Editio Cantor KG, Aulendorf/Württ.
16. SOLLMAN, T. A Manual of PHARMACOLOGY
Eighth Edition
W.B. Saunders Comp., Philadelphia 1957, London
17. WAGNER, D. Wundheilung mit ätherischen Ölen
Urban-Schwarzberg, Berlin-Wien 1915

Für die Überlassung des Themas und die
überaus wertvollen Anregungen schulde ich
Herrn Professor Dr. H. DREXEL und Herrn
Dipl.-Physiker K. DIRNAGL größten Dank.

Besonders danke ich auch Herrn Dipl.-Chemiker
RÖMMELT für seine großzügige Unterstützung
bei der Durchführung dieser Arbeit.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern des
Balneologischen Instituts der Universität
München für ihre große Hilfsbereitschaft.

LEBENS LAUF

Am 27. Juli 1948 wurde ich, Hubert Jonientz, als 2. Kind des prakt. Tierarztes Dr. Franz Jonientz und seiner Ehefrau Wanda, geb. Vieth, in Hof/Saale geboren.

In Wunsiedel besuchte ich die Volksschule und das Gymnasium, an dem ich im Juni 1968 das Abitur ablegte.

Ab Oktober 1968 studierte ich in Berlin und München Veterinärmedizin, ab 1970 in München Humanmedizin.

Im April 1972 legte ich das Physikum und am 18. Juni 1975 das Medizinische Staatsexamen ab.

Als Medizinalassistent war ich am Kreiskrankenhaus Lichtenfels sowie an den Universitätskliniken München und Freiburg tätig.

Die Approbation erhielt ich am 14. Januar 1977.

